

**Composition consisting of a polymer containing amino groups and an aldehyde containing at least three aldehyde groups**

**Patent number:** DE10152407  
**Publication date:** 2003-05-08  
**Inventor:** GOLDMANN HELMUT (DE); WEGMANN JUERGEN (DE)  
**Applicant:** AESCULAP AG & CO KG (DE)  
**Classification:**  
- **International:** **A61L24/04; A61L24/08; C08B37/08; C08L5/08; A61L24/00; C08B37/00; C08L5/00;** (IPC1-7): C08L5/08; A61L24/04; C08B31/18; C08B37/08; C08J3/05; C08J3/24; C08L5/02; C09J105/02; C09J105/08  
- **European:** A61L24/04M; A61L24/08; C08B37/00M3B2; C08L5/08  
**Application number:** DE20011052407 20011024  
**Priority number(s):** DE20011052407 20011024

**Report a data error here**

**Abstract of DE10152407**

The invention relates to a composition consisting of at least two, especially two, biocompatible chemically cross-linkable components, especially for glueing biological tissue, comprising at least the following components: a) an aqueous solution of at least one polymer containing amino groups, b) an aqueous solution of at least one aldehyde containing at least three aldehyde groups. Said composition is free of albumin. The invention also relates to the use of said composition as a surgical tissue adhesive and to a kit consisting of two substantially separate containers containing the components of said composition.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



⑮ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 101 52 407 A 1**

⑲ Aktenzeichen: 101 52 407.2  
⑳ Anmeldetag: 24. 10. 2001  
㉑ Offenlegungstag: 8. 5. 2003

㉒ Int. Cl. 7:  
**C 08 L 5/08**  
C 08 L 5/02  
C 08 J 3/24  
C 08 J 3/05  
C 09 J 105/08  
C 09 J 105/02  
A 61 L 24/04  
C 08 B 37/08  
C 08 B 31/18

DE 101 52 407 A 1

㉓ Anmelder:  
Aesculap AG & Co. KG, 78532 Tuttlingen, DE

㉔ Vertreter:  
Patentanwälte Ruff, Wilhelm, Beier, Dauster &  
Partner, 70174 Stuttgart

㉕ Erfinder:  
Goldmann, Helmut, Dr.rer.nat., 78532 Tuttlingen,  
DE; Wegmann, Jürgen, Dr.rer.nat., 78573  
Wurmlingen, DE

㉖ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
zu ziehende Druckschriften:

US 54 92 814  
WO 99 30 160 A1  
WO 01 37 893 A1  
AN 1986:225153 CAPLUS Abstract;

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

㉗ Zusammensetzung aus mindestens zwei biokompatiblen chemisch vernetzbaren Komponenten

㉘ Die Erfindung betrifft eine Zusammensetzung aus mindestens zwei, insbesondere zwei, biokompatiblen, untereinander chemisch vernetzbaren Komponenten, insbesondere zum Verkleben von biologischem Gewebe, eine Bereitstellung der Zusammensetzung zur Verwendung als chirurgischer Gewebekleber sowie einen Kit, bestehend aus zwei im wesentlichen getrennten Behältnissen, die Komponenten der Zusammensetzung enthalten.

DE 101 52 407 A 1

**[0001]** Die Erfindung betrifft eine Zusammensetzung aus mindestens zwei, insbesondere zwei, biokompatiblen, untereinander chemisch vernetzbaren Komponenten, insbesondere zum Verkleben von biologischem Gewebe, umfassend mindestens folgende Komponenten:

- a) wässrige Lösung mindestens eines aminogruppentragenden Polymers
- b) wässrige Lösung mindestens eines Aldehyds mit mindestens drei Aldehydgruppen.

**[0002]** In der Chirurgie werden zum Zusammenfügen von getrennten Gewebeteilen hauptsächlich Nahtmaterialien und Klammern verwendet. Diese Techniken stoßen jedoch vor allem in der minimal invasiven Chirurgie, zu welcher unter anderem die Laparoskopie, die Thorakoskopie, die Arthroskopie, die Kardiochirurgie sowie die intraluminale Endoskopie zählen, auf ihre Grenzen. In diesen Bereichen ist die Anwendung von Gewebeadhäsiven und Sealants einfacher, schneller und sicherer. Mehrere Patente beschreiben synthetische und natürliche Polymer- oder Makromersysteme, die zum Verkleben von Weichgewebe, zum Abdichten von Luft- und Flüssigkeitsleckagen in Organen und Blutgefäßen angewendet werden können.

**[0003]** Die auf dem Markt kommerziell erhältlichen Fibrinkleber bestehen unter anderem aus humanen oder/und bovinen Plasmaproteinen, die hinsichtlich der Übertragung von Infektionen ein erhebliches Gesundheitsrisiko darstellen. Zudem ist ihre Haftkraft oft unzureichend. Im Vergleich zu Fibrinklebern weisen Hydrogele deutlich höhere kohäsive wie auch adhäsive Eigenschaften auf. Besonders geeignet sind Zusammensetzungen, die in flüssigem Zustand auf das Gewebe aufgebracht werden können und dann durch Ausbildung kovalenter Bindungen innerhalb kurzer Zeit aushärten. Die in situ Aushärtung beruht in der Regel auf der Vernetzung von Makromersystemen und kann durch radikalische Polymerisation oder durch chemische Reaktion mit bi- oder multifunktionellen Vernetzungsreagenzien erfolgen.

**[0004]** Die radikalische Vernetzung kann durch Licht- oder Wärmequellen sowie über oxidative Radikalbildung mit anorganischen Persulfaten oder Enzymen ausgelöst werden. In den US-Patenten 6,156,345, Chudzik et al., US 6,083,524, Sawhney et al. und US 6,060,582, Hubbel et al., werden synthetische Makromere mit radikalisch polymerisierbaren Endgruppen beschrieben, deren Polymerisation durch Bestrahlung mit UV-Licht in situ auf dem Gewebe initiiert wird. Neben synthetischen Polymeren können auf diese Weise auch viskose Lösungen von Kollagen und Kollagenderivaten vernetzt werden (US 6,183,498 B1, Devore et al., US 5,874,537 Kelman et al.). Aufgrund der zusätzlich benötigten Lichtquelle ist die Technik sehr aufwendig und teuer. Als Alternative zur UV-Aktivierung kann eine Polymerisation auch mit Hilfe einer Wärmequelle ausgelöst werden. Die erforderlichen Temperaturen beschädigen allerdings gesunde Zellen im Gewebe und töten diese häufig ab. Prinzipiell ist die Beschädigung von gesundem Gewebe bei den meisten radikalischen Polymerisationen ein Problem, da diese exotherm verlaufen, d. h., während der Polymerisation wird Wärme an die Umgebung abgegeben.

**[0005]** Als Alternative zur radikalischen Polymerisation können Makromere auch über reaktive Gruppen chemisch vernetzt werden. Vor allem Carbonyl- wie auch bestimmte Carboxylreaktionen besitzen bezüglich der Kinetik die gewünschten Eigenschaften, um eine schnelle Gelierung der Komponenten zu gewährleisten. In US-Patent 6,051,648, Rhee et al., werden synthetische Polymere mit N-Hydroxysuccinimid aktivierten Carboxylgruppen beschrieben, die unter Abspaltung des N-Hydroxysuccinimids mit nukleophilen multifunktionellen Polymeren vernetzen. Durch die fehlende Stabilität der aktivierten Carboxylgruppen in wässriger Lösung müssen hierbei vorgeformte Patches angewendet werden, was gerade in der minimal invasiven Chirurgie erhebliche Nachteile mit sich bringt.

**[0006]** Freie Lysineinheiten in Polypeptiden und Proteinen bilden durch die Reaktion mit Di- oder Polyaldehyden Schiff'sche Basen aus. Kowanko beschreibt in US-Patent 5,385,606 eine adhäsive Zusammensetzung bestehend aus humanen oder tierischen Proteinen und einem Di- oder Polyaldehyd, wobei die Vernetzung bevorzugt mit Glutaraldehyd durchgeführt wird. Die Verwendung von Glutaraldehyd ist jedoch kritisch. Vries et al. (Abstract Book of the Second Annual Meeting of the WHS, Richmond, USA p. 51, 1992) konnten nachweisen, daß mit Glutaraldehyd vernetzte Gelatine toxische Wirkung auf Zellen hatte, was bei reiner Gelatine nicht der Fall ist.

**[0007]** In US-Patent 6,156,488 hingegen beschreibt Tardy et al. einen biokompatiblen Gewebekleber bestehend aus einer wässrigen Kollagenlösung und einer wässrigen Polyaldehydlösung und vermeidet somit die Verwendung von kleinen toxischen Molekülen zur Vernetzung. Ein Gewebekleber aus oxidiertem Dextran oder Stärke und modifizierter Gelatine wird auch von Mo et al. in J. Biomater. Sci. Polymer Edn. 2000, 11, 341-351 beschrieben. Dextran ist in vielen Medizinprodukten enthalten und wird zum Beispiel in Wunddressings in oxidierter Form als vernetzende Komponente verwendet (Schacht et al. US-Patent 6,132,759). Die makromolekularen Vernetzungsreagenzien werden dabei durch Oxidation von Dextran oder Stärke mit Natriumperiodat hergestellt. Diese Reaktion wurde unter anderem von Bernstein et al. (Nat. Cancer Inst. 1978, 60, 379-384) beschrieben und ist Stand der Technik. Die Verwendung von Kollagen in der Medizin ist dagegen bezüglich der Infektionsgefahr kritisch, besonders im Hinblick auf BSE und Kreutzfeld-Jakob Erkrankungen. Zudem können durch Eiweißstoffe Immunreaktionen im Körper ausgelöst werden.

**[0008]** Chitin ist in der Natur ein weitverbreitetes lineares, stickstoffhaltiges Polysaccharid und bildet den Hauptbestandteil des Außenskelettes von Gliederfüßern (Maikäferflügel, Hummer- und Garnelenschalen). In konzentrierter Natronlauge entsteht aus Chitin das Deacetylierungsprodukt Chitosan, welches im Gegensatz zum Chitin freie Aminogruppen besitzt und in schwach saurem, wässrigem Medium löslich ist. Das Degradationsverhalten von reinem und mit Glutaraldehyd behandelten Chitosan sowie die akute Toxizität und die hämostatische Wirkung von Chitosan wird von Rao et al. beschrieben (J. Biomed. Mater. Res. 1997, 34, 21-28). Aufgrund der antimikrobiellen und hämostatischen Wirkung in Kombination mit ihrer hohen Biokompatibilität sind Chitosan und Chitin vielversprechende Substanzen für medizinische Produkte. In US-Patent 6,124,273 werden Proteine in Chitosanschwämme eingearbeitet und die Zusammensetzung bei äußerlichen Wunden eingesetzt. Die Chitosanschwämme setzen dabei die Proteine frei und beschleunigen die Wundheilung. Ono et al. beschreiben einen biologischen Gewebekleber aus photovernetztem Chitosan (K. Ono, et al., J. Biomed. Mater. Res. 2000, 49, 289-295). Die Vernetzung erfolgt durch Bestrahlung mit UV-Licht. Diese teure und aufwen-

dige Technik hat sich in der Praxis, wie bereits erwähnt, nicht durchgesetzt. Zudem ist die Haftkraft dieses Adhäsives unzureichend, sie liegt im Bereich der Fibrinkleber.

[0009] Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Zusammensetzung zu schaffen, welche die genannten Nachteile des Standes der Technik überwindet, insbesondere die Gefahr der Übertragung von Infektionskrankheiten vermeidet.

[0010] Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch eine Zusammensetzung mit den Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst. Bevorzugte Aus- bzw. Weiterbildungen der erfindungsgemäßen Zusammensetzung sind in den Unteransprüchen gekennzeichnet.

[0011] Durch die Tatsache, daß die erfindungsgemäße Zusammensetzung frei von Eiweiß ist, ist die Gefahr einer Übertragung von Infektionskrankheiten, die bei einer Verwendung von Eiweiß (z. B. Kollagen) gegeben ist, ausgeschaltet. Dies ist insbesondere im Hinblick auf eine mögliche Übertragung von BSE-Erregern auf den Menschen ein großer Vorteil gegenüber den, im Stand der Technik beschriebenen eiweißhaltigen Zusammensetzungen. Zudem ist auch die Gefahr von eiweißbedingten Immunreaktionen bei der erfindungsgemäßen, eiweißfreien Zusammensetzung gebannt.

[0012] Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Zusammensetzung besteht darin, daß die Gelierung der Komponenten spontan erfolgt und keine zusätzlichen Energiequellen erforderlich sind. Dadurch ist die Applikation vereinfacht und verläuft gewebeschonend, da das gesunde Gewebe nicht z. B. durch übermäßig hohe Wärmeenergie beeinträchtigt wird.

[0013] Ein weiterer Vorteil der Erfindung ist es, daß die Komponenten in wässrigem Medium appliziert werden können und dadurch eine bessere Bedeckung der Wundfläche gewährleistet ist als dies beispielsweise bei vorgeformten Patches der Fall ist (vgl. z. B. US 6,051,648).

[0014] Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung sind der Aldehyd und das aminogruppentragende Polymer bei Körpertemperatur miteinander vernetzbar. Dadurch können die oben genannten zusätzlichen Energiequellen vermieden werden, was wiederum Gewebeschädigungen vermeidet.

[0015] Vorzugsweise ist das aminogruppentragende Polymer von einem biologisch abbaubaren Naturstoff abgeleitet. Besonders bevorzugt ist es, daß das aminogruppentragende Polymer ein Polysaccharid, insbesondere ein modifiziertes Saccharid, bei dem die Aminogruppen durch Deacetylierung freigesetzt sind, ist. Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung ist das aminogruppentragende Polymer ein mindestens teilweise deacetyliertes Chitin mit einem Deacetylierungsgrad von 50 bis 100%, vorzugsweise 60 bis 90%, insbesondere 70 bis 80%. Durch die Deacetylierung werden die Acetamidgruppen im Chitin in Aminogruppen umgewandelt. Dies bewirkt u. a. wiederum, daß der Abbau im Körper langsamer verläuft als bei (nicht deacetyliertem) Chitin. Besonders bevorzugt ist es, wenn das aminogruppentragende Polymer Chitosan ist. Chitosan hat eine blutgerinnende Wirkung.

[0016] Bei einer weiteren Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung ist das Aminogruppen tragende Polymer ein synthetisches Polymer, insbesondere ein nierendängiges Polymer. Dies hat den Vorteil, daß eine einfache Ausscheidung des aminogruppentragenden Polymers über den Urin möglich ist. Vorteilhafterweise ist das synthetische Polymer ein modifizierter aminogruppentragender Polyvinylalkohol, vorzugsweise mit einem Molekulargewicht  $\leq 50.000$ , insbesondere  $< 50.000$ , vorzugsweise  $\leq 20.000$ , insbesondere  $< 20.000$ . Es können auch Kombinationen von aminogruppentragenden Polysacchariden und aminogruppentragenden Polyvinylalkoholen zur Anwendung kommen.

[0017] Mit Vorteil ist der Aldehyd ein Polyaldehyd. Dieser ist vorzugsweise biologischen Ursprungs. Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Zusammensetzung ist der Aldehyd ein oxidiertes Polysaccharid. Es ist besonders bevorzugt wenn sowohl das Aminogruppen tragende Polymer als auch der Aldehyd Polysaccharidgerüste aufweisen. Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Zusammensetzung ist der Aldehyd ein oxidiertes Polysaccharid, wobei das Polysaccharid mindestens eines aus der Gruppe von Dextran, Chitin, Stärke, Agar, Cellulose, Alginsäure, Glycosaminoglykane, Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat und deren Derivate ist. Dextranaldehyd ist bevorzugt.

[0018] Vorteilhafterweise ist der Aldehyd teilweise oder vollständig maskiert. Zweck der Maskierung, insbesondere von oxidierten Polyaldehyden, ist es, die Bildung von intermolekularen Acetalen zu vermeiden und somit die Stabilität der Lösungen zu gewährleisten. Die kontrollierte Freisetzung der Aldehyde erfolgt schließlich in situ durch kontrollierte Hydrolyse in einem pH-Bereich von 2 bis 6, bevorzugt 2 bis 4,5. Es ist besonders bevorzugt, daß der Aldehyd mit einem S-, O- oder N-Nukleophil maskiert ist. Mit Vorteil ist der teilweise oder vollständig maskierte Aldehyd ein Polysaccharidalkali-hydrogensulfataddukt. Bei einer weiteren Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung ist der Aldehyd teilweise oder vollständig mit Ethanol oder Glycerol maskiert.

[0019] Mit Vorteil sind die pH-Werte der Komponenten so abgestimmt, daß der pH-Wert einer Mischung der Komponenten zwischen 3 und 8, insbesondere zwischen 5 und 7,5 liegt. Ein hoher pH-Wert begünstigt zwar eine Vernetzung, führt aber zum Ausfallen von beispielsweise Chitosan.

[0020] Es ist insbesondere der Aldehyd, der für die Klebekraft verantwortlich ist und die Bindung an das Gewebe ermöglicht, jedoch ist allein durch den Aldehyd keine Bedeckung des Gewebes möglich. So ist vorteilhafterweise die stöchiometrische Menge an Aldehydgruppen in Komponente b) mindestens die dreifache der stöchiometrischen Menge an Aminogruppen in Komponente a).

[0021] Vorteilhafterweise sind die Komponenten so aufeinander abgestimmt, daß sie nach Vereinigung in kurzer Zeit, insbesondere einer Zeit von 15 bis 200 Sekunden, miteinander vernetzen. Die Vernetzungszeit kann zum Beispiel durch die Konzentration der Lösungen und über das Mischungsverhältnis gesteuert werden. Der Vernetzungsgrad kann ebenfalls eingestellt werden, nämlich über die Zahl der Aldehydgruppen des Aldehyds.

[0022] Auch die Viskosität der Zusammensetzung ist steuerbar. Vorteilhafterweise sind die Viskositäten der Komponenten so aufeinander abgestimmt, daß eine Schicht der Zusammensetzung mit einer Dicke von 0,1 bis 1 mm applizierbar ist.

[0023] Die genannten Einstellungsmöglichkeiten (z. B. Vernetzungsgeschwindigkeit, Viskosität, Reaktivität) sind bei Zusammensetzungen mit Gelatine oder Kollagen, die je nach ihrem Ursprung verändert sind und keine definierten Reaktionen erlauben, nicht gegeben.

[0024] Vorteilhafterweise beträgt der Gehalt von Komponente b) an Aldehyd 5 bis 20 Gew.%, insbesondere 10 bis

15 Gew.%. Vorzugsweise beträgt der Gehalt von Komponente a) an aminogruppentragendem Polymer 1 bis 25 Gew.%, insbesondere 2 bis 20 Gew.%. Die Volumenverhältnisse der beiden Lösungen a) : b) liegen zwischen 5 : 1 und 1 : 5, vorzugsweise zwischen 3 : 1 und 1 : 3. Liegen sie, was in vielen Fällen bevorzugt ist, bei 1 : 1, dann können in einfacher Weise gleiche Volumina miteinander gemischt werden.

- 5 **[0025]** Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zusammensetzung ist die Komponente a) eine essigsäure Lösung von Chitosan und Komponente b) eine wässrige Lösung von Dextranaldehyd. Dextran zeichnet sich beispielsweise gegenüber Glutaraldehyd (vgl. z. B. US 5,385,606) dadurch aus, dass es nicht toxisch ist.
- [0026]** Die Erfindung betrifft außerdem die Bereitstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung zur Verwendung als chirurgischer Kleber, insbesondere zum Versiegeln oder Verschließen von Oberflächen bzw. Öffnungen.
- 10 **[0027]** Bevorzugt werden die Komponenten kurz vor einer Applikation miteinander vermischt. Dies kann beispielsweise mit Hilfe einer Zwillingsspritze von statten gehen, bei der die beiden Komponenten in ein gemeinsames Auspressrohr, in dem sich ein statischer Mischer befindet, hineingedrückt werden. Durch den statischen Mischer im Auspressrohr werden die beiden Komponenten miteinander vermischt und werden, kurz bevor sie miteinander vernetzen, aus der Spritze auf die Applikationsstelle ausgepresst.
- 15 **[0028]** Es ist weiterhin auch möglich, daß die Komponenten erst auf einer Applikationsstelle vermischt werden, indem die beiden Komponenten beispielsweise kurz nacheinander auf eine Applikationsstelle aufgetragen werden.
- [0029]** Die Erfindung beansprucht auch einen Kit, bestehend aus zwei, bezogen auf den Inhalt, im wesentlichen getrennten Behältnissen, wobei jedes Behältnis jeweils eine Komponente der erfindungsgemäßen Zusammensetzung enthält. Bei einer bevorzugten Ausführungsform fungieren die beiden Behältnisse als Spritzenzylinder einer Doppelspritze.
- 20 Bei einer solchen Doppelspritze, die auch Zwillingsspritze genannt wird, werden die getrennt gelagerten Komponenten in ein gemeinsames Auspressrohr gedrückt. Vorteilhafterweise weist der Kit eine Einrichtung zum Vermischen der Komponenten auf. Besonders bevorzugt ist es, daß der Kit einen statischen Mischer aufweist, der insbesondere auf eine Doppelspritze aufsteckbar ist. Dieser statische Mischer befindet sich insbesondere im Auspressrohr der Doppelspritze. Bei einer weiteren Ausführungsform ist die Doppelspritze an der Aufsteckstelle des Auspressrohres verschließ- und öff-
- 25 bar.

#### Figurenbeschreibung

- [0030]** Fig. 1 zeigt einen schematischen Längsschnitt durch eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Kits.
- 30 **[0031]** Die in der einzigen Zeichnung dargestellte bevorzugte Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Kits zeigt einen Längsschnitt durch eine Doppelspritze 1. Diese Doppelspritze besteht aus zwei zusammenhängenden Spritzenzylindern 2a und 2b, welche die beiden Komponenten bei der erfindungsgemäßen Zusammensetzung getrennt beinhalten. Die Volumenverhältnisse der beiden Spritzenzylinder sind auf das Mischungsverhältnis der beiden Komponenten ab-
- 35 stimmt. Im vorliegenden Ausführungsbeispiel weisen die beiden Spritzenzylinder 2a und 2b gleiche Volumina an zwei Komponenten einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung auf. Es ist auch möglich Doppelspritzen zu verwenden, bei denen die Volumina verschieden sind, beispielsweise die Zylinder verschieden große Durchmesser haben.
- [0032]** Ferner umfaßt die Doppelspritze 1 zwei Spritzenstempel 3a und 3b, die durch eine Verbindungsplatte 4 miteinander verbunden sind. Am oberen Ende der beiden Spritzenstempel 3a und 3b sind jeweils zwei Kolbendichtringe 5a und 5b aufgebracht. Diese Kolbendichtringe schließen im wesentlichen luftdicht mit den Wandungen der beiden Spritzenzylinder 2a und 2b ab. An ihrem oberen Ende weist jeder der beiden Spritzenzylinder 2a und 2b jeweils eine, direkt aneinander angrenzende Öffnung 6a bzw. 6b auf. Diese Öffnungen sind bis zum ersten Gebrauch verschlossen.
- 40 **[0033]** Auf die beiden angrenzenden Öffnungen 6a und 6b ist nach deren Öffnen ein Auspressrohr 7 aufsteckbar. Im Auspressrohr 7 befindet sich ein statischer Mischer 8. An seinem oberen Ende verschmälert sich das Auspressrohr zu einer Auspressöffnung 9.
- 45 **[0034]** Beispielsweise durch Druck auf die Verbindungsplatte 4 und Gegendruck auf die Platte 10 bewegen sich die beiden Spritzenstempel 3a und 3b mit den daran befestigten Kolbendichtringen 5a und 5b in Richtung der Öffnungen 6a und 6b. Dadurch werden die beiden in den Spritzenzylindern befindlichen Komponenten aus den Öffnungen 6a und 6b in das Auspressrohr 7 gedrückt. Insbesondere durch den im Auspressrohr 7 befindlichen statischen Mischer 8 werden die beiden Komponenten im Auspressrohr innig miteinander vermischt und werden schließlich in vermishtem Zustand aus der Auspressöffnung 9 auf eine Applikationsstelle gedrückt.
- 50

#### Beispiel einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung

55

##### 1. Zusammensetzung

Lösung A: wässrige Lösung von Chitosan

Lösung B: wässrige Lösung von Dextranaldehyd

- 60 **[0035]** Durch Mischen der beiden Lösungen bildet sich ein Gel aus, welches adhäsive Eigenschaften besitzt. Die Gelierung beruht auf der Ausbildung von Iminen (Schiff'schen Basen) zwischen den Aldehydgruppen im oxidierten Dextran und den freien Aminogruppen im Chitosan (s. Reaktionsschema Anhang 1).

**[0036]** Alternativ zur Chitosanlösung können auch Lösungen von modifizierten Polysacchariden (mit Aminen modifiziertes Dextran) oder synthetischen Polymeren (mit Aminen modifizierter Polyvinylalkohol) verwendet werden.

65

##### 1.1. Chitosanlösung

**[0037]** 2 g Chitosan werden in 100 ml 2%ige Essigsäurelösung (v/v) gegeben und fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt.

# DE 101 52 407 A 1

## 1.2 Synthese von Dextransaldehyd

[0038] Die zur Synthese verwendete 5%ige (w/v) Natriumperiodatlösung wird vor jeder Umsetzung frisch hergestellt und mit einer 10%igen (w/v) Dextranlösung vereinigt. Zur Herstellung der Dextransaldehyde können unterschiedliche stöchiometrische Verhältnisse verwendet (s. Tabelle 1) werden. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, 2 Tage gegen destilliertes Wasser dialysiert und schließlich die aufgereinigte Reaktionslösung lyophilisiert. Das Reaktionsprodukt ist ein weißer faserartiger Feststoff.

Tabelle 1

Stöchiometrische Mengenverhältnisse der durchgeführten Synthesen

| Name | Molares Verhältnis<br>NaIO <sub>4</sub> : Dextranscheinheit | Menge Dextransaldehydlösung | Menge NaIO <sub>4</sub> -Lösung |
|------|---|-----------------------------|---------------------------------|
| DA 3 | 3:5   | 300 ml<br>180 mmol          | 460 ml<br>108 mmol              |
| DA 4 | 4:5   | 300 ml<br>180 mmol          | 612 ml<br>144 mmol              |
| DA 5 | 5:5   | 300 ml<br>180 mmol          | 765 ml<br>180 mmol              |

[0039] Von den auf die oben beschriebene Weise hergestellten Dextransaldehyden werden 15%ige Lösungen (w/v) hergestellt, indem 4,5 g Dextransaldehyd in 30 ml destilliertes Wasser gegeben und über Nacht im Wasserbad bei 37°C geschüttelt werden. Für die Gelierung ist es vorteilhaft den pH-Wert der Dextransaldehydlösung durch Zugabe eines Phosphatpuffers zu erhöhen.

### 2. Gelierungszeit der beiden Lösungen

[0040] Die Gelierungszeit hängt vom verwendeten Dextransaldehyd sowie vom Mischungsverhältnis der Dextransaldehyd- und der Chitosanlösung ab. Die Gelierungszeit nimmt mit zunehmendem Oxidationsgrad des Dextransaldehyds und mit zunehmendem Verhältnis 15%ige Dextransaldehydlösung: 2%ige Chitosanlösung zu. Sie liegt zwischen 15 und 200 Sekunden.

Tabelle 2

Gelierungszeiten in Abhängigkeit vom verwendeten Dextransaldehyd und vom Mischungsverhältnis der Lösungen

| Dextransaldehyd | Verhältnis 2%ige Chitosan/15%ige Dextransaldehydlösung (ml) |            |
|-----------------|---|------------|
|                 | 0,5/1,5   | 1,0/1,0    |
| DA 3            | 115 ± 31 s  | 340 ± 56 s |
| DA 4            | 64 ± 10 s   | 194 ± 54 s |
| DA 5            | 15 ± 2,9 s  | 78 ± 33 s  |

### 3. Bestimmung der Haftscherkraft

[0041] Die Haftscherkraft des neuen Gewebeklebers wird mit Hilfe von gereinigtem und lyophilisiertem Kollagen Typ I aus Rinderherzbeuteln (Lyopant, BBraun Aesculap, Tuttlingen) bestimmt. Hierzu wird das Lyopant zu Streifen mit 40 mm Länge und 10 mm Breite zugeschnitten, an deren Ende die zu verklebende Fläche von 1 cm<sup>2</sup> markiert wird. Die Klebung der Lyopantstreifen verläuft wie folgt:

Die entsprechenden Mengenverhältnisse (s. Tabelle) Chitosan- und Dextransaldehydlösung werden in einem Reagenzglas vereinigt und 2 Sekunden geschüttelt, um eine gute Durchmischung der Lösungen zu erhalten. Anschließend werden jeweils 20 µl zentriert auf die zu verklebende Fläche aufgetragen. Die Klebefläche wird mit einer Folie vor dem Austrock-

# DE 101 52 407 A 1

nen geschützt und 10 Minuten mit 50 g belastet. Danach werden die Streifen mit einer Zuggeschwindigkeit von 100 mm/min auseinandergezogen. Die Versuche wurden mit zwei unterschiedlichen Chargen Dextranaldehyd durchgeführt und der Mittelwert aus n = 13 Versuchen ermittelt. Die Ergebnisse der Versuche sind in Tabelle 3 bis 5 aufgelistet.

5

Tabelle 3

Vergleich der Haftscherkraft von DA 3 Charge 1 und 2 in Abhängigkeit vom Mischungsverhältnis 2%ige Chitosanlösung: 15%ige DA(3)Lösung

10

| Volumenverhältnis 2%ige Chitosanlösung/15%ige DA(3)Lösung | Haftscherkraft DA 3 Charge 1 (kPa) | Haftscherkraft DA 3 Charge 2 (kPa) |
|---|------------------------------------|------------------------------------|
| 3:1   | 121 ± 27,6                         | 110 ± 27,6                         |
| 1:1   | 167 ± 34,4                         | 154 ± 25,7                         |
| 1:3   | 137 ± 38,8                         | 153 ± 33,5                         |

15

20

Tabelle 4

25 Vergleich der Haftscherkraft von DA 4 Charge 1 und 2 in Abhängigkeit vom Mischungsverhältnis 2%ige Chitosanlösung zu 15%ige DA(4)Lösung

30

| Volumenverhältnis 2%ige Chitosanlösung / 15%ige DA(4) Lösung | Haftscherkraft DA 4 Charge 1 (kPa) | Haftscherkraft DA 4 Charge 2 (kPa) |
|--|------------------------------------|------------------------------------|
| 3:1  | 128 ± 56                           | 163 ± 56,8                         |
| 1:1  | 124 ± 36,4                         | 175 ± 22,2                         |
| 1:3  | 167 ± 54,1                         | 192 ± 71,8                         |

35

40

Tabelle 5

Vergleich der Haftscherkraft von DA 5 Charge 1 und 2 in Abhängigkeit vom Mischungsverhältnis 2%ige Chitosanlösung zu 15%ige DA(5)Lösung

45

| Volumenverhältnis 2%ige Chitosanlösung / 15%ige DA(5)Lösung | Haftkraft DA 5 Charge 1 (kPa) | Haftscherkraft DA 5 Charge 2 (kPa) |
|---|-------------------------------|------------------------------------|
| 3:1   | 136 ± 38,7                    | 159 ± 37,1                         |
| 1:1   | 148 ± 47,2                    | 187 ± 42,9                         |
| 1:3   | 223 ± 46                      | 20,6 ± 41,2                        |

50

55

[0042] Die Haftscherkraft nimmt ebenso wie die Gelierungszeit mit zunehmendem Oxidationsgrad und zunehmender Menge an Dextranaldehydlösung zu.

60

[0043] Analog zur Bestimmung der Haftscherkraft der Dextranaldehyd/Chitosanmischung wurden Untersuchungen mit Dextranaldehyd und einem Polyvinylalkohol-vinylaminpfropf-polymerisat (PVALNH<sub>2</sub>) durchgeführt. Das Pfropf-polymerisat wurde als 20%ige, wässrige Lösung vom Hersteller geliefert und in unverdünntem Zustand zur Klebung von Lyopplantstreifen eingesetzt. Die Präparation der Lyopplantstreifen und die Auftragung der Lösungen wurden identisch zu den Dextranaldehyd/Chitosanklebungen durchgeführt.

65

[0044] Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in den nachfolgenden Tabellen aufgelistet:

Tabelle 6

Vergleich der Haftscherkraft von DA 4 Charge 3 in Abhängigkeit vom Mischungsverhältnis 20%ige PVALNH<sub>2</sub>-Lösung zu 15%ige DA(4)Lösung

| Volumenverhältnis (20%) PVALNH <sub>2</sub> -Lösung / 15%ige DA(4)Lösung | Haftscherkraft (kPa) |
|--|----------------------|
| 3:1  | 155 ± 25,9           |
| 1:1  | 138 ± 29,0           |
| 1:3  | 159 ± 30,6           |

Tabelle 7

Vergleich der Haftscherkraft von DA 5 Charge 5 in Abhängigkeit vom Mischungsverhältnis 20%ige PVAL-NH<sub>2</sub>-Lösung zu 15%ige DA(5)Lösung

| Volumenverhältnis PVALNH <sub>2</sub> -Lösung / 15%ige DA(5)Lösung | Haftscherkraft (kPa) |
|--|----------------------|
| 3:1  | 145 ± 34,3           |
| 1:1  | 130 ± 19,0           |
| 1:3  | 198 ± 67,4           |

### Patentansprüche

1. Zusammensetzung aus mindestens zwei, insbesondere zwei, biokompatiblen, untereinander chemisch vernetzbaren Komponenten, insbesondere zum Verkleben von biologischem Gewebe, umfassend mindestens folgende Komponenten:

- a) wässrige Lösung mindestens eines aminogruppentragenden Polymers
- b) wässrige Lösung mindestens eines Aldehyds mit mindestens drei Aldehydgruppen,

wobei die Zusammensetzung frei von Eiweiß ist.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Aldehyd und das aminogruppentragende Polymer bei Körpertemperatur miteinander vernetzbar sind.

3. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das aminogruppentragende Polymer von einem biologisch abbaubaren Naturstoff abgeleitet ist.

4. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das aminogruppentragende Polymer ein Polysaccharid, insbesondere ein modifiziertes Polysaccharid, bei dem die Aminogruppen durch Deacetylierung freigesetzt sind, ist.

5. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das aminogruppentragende Polymer Chitosan ist.

6. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das aminogruppentragende Polymer ein mindestens teilweise deacetyliertes Chitin mit einem Deacetylierungsgrad von 50 bis 100%, vorzugsweise 60 bis 90%, insbesondere 70 bis 80%, ist.

7. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, insbesondere nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das aminogruppentragende Polymer ein synthetisches Polymer, insbesondere ein nierengängiges Polymer, ist.

8. Zusammensetzung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das synthetische Polymer ein modifizierter aminogruppentragender Polyvinylalkohol ist, vorzugsweise mit einem Molekulargewicht  $\leq 50.000$  insbesondere  $\leq 20.000$ .

9. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Aldehyd ein Polyaldehyd ist.

10. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Aldehyd ein oxidiertes Polysaccharid ist.

11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Polysaccharid mindestens eines aus der Gruppe von Dextran, Chitin, Stärke, Agar, Cellulose, Alginsäure, Glykosaminoglykane, Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat und deren Derivaten ist.

12. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Aldehyd teil-



weise oder vollständig maskiert ist.

13. Zusammensetzung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Aldehyd mit einem S-, O- oder N-Nucleophil maskiert ist.

5 14. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass der teilweise oder vollständig maskierte Aldehyd ein Polysaccharidalkalihydrogensulfidaddukt ist.

15. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Aldehyd teilweise oder vollständig mit Ethanol oder Glycerol maskiert ist.

16. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt an Komponente b) an Aldehyd 5 bis 20 Gew.-%, insbesondere 10 bis 15 Gew.-% beträgt.

10 17. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt von Komponente a) an aminogruppentragendem Polymer 1 bis 25 Gew.-%, insbesondere 2 bis 20 Gew.-% beträgt.

18. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die pH-Werte der Komponenten so abgestimmt sind, dass der pH-Wert einer Mischung der Komponenten zwischen 3 und 8, insbesondere zwischen 5 und 7,5, liegt.

15 19. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die stöchiometrische Menge an Aldehydgruppen in Komponente b) mindestens die dreifache der stöchiometrischen Menge an Aminogruppen im aminogruppentragenden Polymer ist.

20. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponenten so aufeinander abgestimmt sind, dass sie nach Vereinigung in kurzer Zeit, insbesondere einer Zeit von 15 bis 200 sek, miteinander vernetzen.

20 21. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Viskositäten der Komponenten so aufeinander abgestimmt sind, dass eine Schicht der Zusammensetzung mit einer Dicke von 0,1 bis 1 mm applizierbar ist.

22. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 und 9 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass Komponente a) eine essigsäure Lösung von Chitosan ist und Komponente b) eine wässrige Lösung von Dextranaldehyd ist.

25 23. Bereitstellung der Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Verwendung als chirurgischer Gewebekleber, insbesondere zum Versiegeln oder Verschließen von Oberflächen bzw. Öffnungen.

24. Verwendung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponenten kurz vor einer Applikation miteinander vermischt werden.

30 25. Verwendung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponenten auf einer Applikationsstelle vermischt werden.

26. Kit, bestehend aus zwei im wesentlichen getrennten Behältnissen, wobei die Behältnisse jeweils eine Komponente der Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 enthalten.

35 27. Kit nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass die beiden Behältnisse als Spritzenzylinder einer Doppelspritze fungieren.

28. Kit nach einem der Ansprüche 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, dass er eine Einrichtung zum Vermischen der Komponenten aufweist.

29. Kit nach einem der Ansprüche 22 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass er einen statischen Mischer aufweist, der insbesondere auf eine Doppelspritze aufsteckbar ist.

40

---

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

---

45

50

55

60

65

- Leerseite -

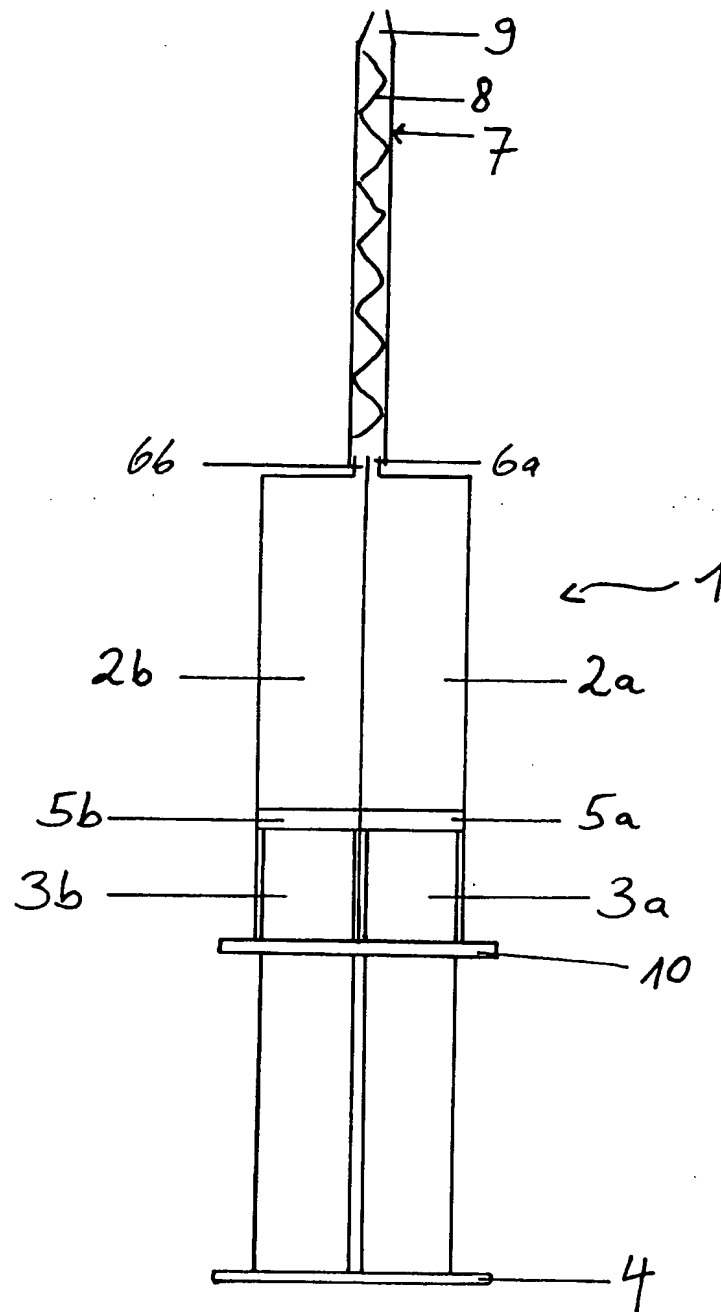


Fig. 1